

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0821U101115

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 02-06-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кутя Інна Миколаївна

2. Kutia Inna Mykolaivna

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 14.01.11

Назва наукової спеціальності: Кардіологія

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 17-05-2021

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Державна установа "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої  
Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 04528465

Місцезнаходження: пр. Любові Малої, 2-а, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61039, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

### III. Відомості про організацію, де відбувся захист

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** ДФ 64.000.002

**Повне найменування юридичної особи:** Державна установа "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України"

**Код за ЄДРПОУ:** 04528465

**Місцезнаходження:** пр. Любові Малої, 2-а, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61039, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія медичних наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

### IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

**Повне найменування юридичної особи:** Державна установа "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України"

**Код за ЄДРПОУ:** 04528465

**Місцезнаходження:** пр. Любові Малої, 2-а, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61039, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія медичних наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

### V. Відомості про дисертацію

**Мова дисертації:**

**Коди тематичних рубрик:** 76.29.30

**Тема дисертації:**

1. Патогенетичне та прогностичне значення васкулоендотеліального фактора росту-А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегменту ST
2. Pathogenetic and prognostic value of vascular endothelial growth factor-A in acute myocardial infarction with the ST segment elevation

**Реферат:**

1. Обстежено 135 пацієнти з ГІМ з елевацією сегмента ST (ГІМеST), 109 (80,7%) чоловіків та 26 (19,3 %) жінок, середній вік (59,21.±8,92) років. Група контролю 30 практично здорових осіб. Рівень ВЕФР-А в основній групі – 247,94 [107,22-486,50] пг/мл, в контрольній – 80,76 [56,20-149,51] пг/мл, (p=0,011). Виділені групи хворих: GG-генотип (n=70) та GC+CC-генотип (n=65). Рівень ВЕФР-А достовірно вищий у носіїв генотипу GG-314,01 [159,94-627,66] пг/мл в порівнянні з GC+CC 221,28 [77,58-440,82] пг/мл, (p=0,045). Низький рівень ВЕФР-А при генотипі GC+CC супроводжувався достовірно вищою частотою виникнення комбінованої кінцевої точки (p=0,020). В групі GC+CC збільшення показників КДО ЛШ (P=0,044), КСО ЛШ (P=0,039) в порівнянні з носіями GG алелей. Проведено логістичний аналіз, котрий показав, що рівень ВЕФР-А (p=-0,0015896, p=0,02), генотип

GC+CC ( $p=1,72$ ,  $p=0,011$ ), рівень тропоніну I ( $p=-0,013$ ,  $p=0,023$ ) та ускладнений перебіг гострого періоду ІМ ( $p=2,23$ ,  $p=0,001$ )-предиктори несприятливого перебігу хвороби протягом 12 місяців спостереження ( $p<0,0001$ ). Пороговий рівень ВЕФР-А  $\leq 255,72$  пг/мл, (площа під ROC-кривою 0,630; 95 % довірчий інтервал 0,534-0,719;  $p=0,0472$ ). Концентрація нижче зазначеного рівня з чутливістю 72% та специфічністю 58% прогнозує несприятливий перебіг протягом 12 місяців. Проведено мультivarіативний логістичний аналіз впливу факторів виникнення кінцевих точок протягом 12 місяців після ГІМеСТ. Несприятливий перебіг хвороби залежить від рівня ВЕФР-А ( $p=-0,0016$ ;  $p=0,035$ ), ХсЛПНЩ ( $p=-1,62064$ ;  $p=0,034$ ) та наявності ускладнень в гострий період хвороби ( $p=1,89998$ ;  $p=0,023$ ). Розроблено модель прогнозування розвитку несприятливих подій після ГІМеСТ. Про достатню ефективність даної моделі свідчить форма ROC-кривої і площа під нею 0,75 ( $p=0,0001$ ), чутливість якої - 80% і специфічність - 67,8 %. Пацієнти кожної підгрупи отримували 2 варіанти подвійної антитромбоцитарної терапії: ацетилсаліцилова кислота 100 мг один раз на день та клопідогрель 75 мг один раз на день або тикагрелор 90 мг двічі на добу на тлі базисного лікування. У носіїв алелю С (GC+CC), що приймали клопідогрель, достовірно нижча концентрація ВЕФР-А 115,02 [63,84-422,72] нг/мл, ніж у пацієнтів, що приймали тикагрелор 241,36 [156,84-440,82] нг/мл ( $p=0,044$ ). У пацієнтів з GG-генотипом, які приймали тикагрелор, відбулося достовірне зниження НТ-проМНУП та краща толерантність до фізичного навантаження ( $p=0,059$ ). У пацієнтів з GG-генотипом, які отримували тикагрелор, кількість несприятливих подій склала 4 (10,8%), а у тих, що приймали клопідогрель - 5 (15,2%), не мало достовірних відмінностей ( $p=0,588$ ). У носіїв алелю С (GC+CC), які отримували тикагрелор, було зафіксовано 6 (15,4%) кінцевих точок, з яких 4 випадки (10,5%) повторних госпіталізацій та 2 смертельних випадки (5,26%). У підгрупі, які отримували клопідогрель, кількість несприятливих подій склала 14 (51,8%) ( $p=0,005$ ): 9 (33,3%) госпіталізацій з приводу СН, 1 (3,7 %) повторний ІМ та 4 (14,7%) випадки смертей. Мультivarіантний регресійний логістичний аналіз показав, що наявність генотипу G634C+G634CC гена ВЕФР-А ( $p=0,0465$ ), знижена фракція викиду ЛШ ( $<50,60\%$ ) ( $p=0,0096$ ) та призначення клопідогреля в таких пацієнтів ( $p=0,044$ ) є предикторами несприятливого перебігу хвороби. На основі генетичних особливостей виділена група високого ризику несприятливого перебігу хвороби, що потребує більш інтенсивного антиагрегантного лікування. Наукова новизна дисертаційної роботи: вивчена розповсюдженість поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А у хворих на ГІМеСТ, встановлено асоціацію між рівнем ВЕФР-А та носіями поліморфних генотипів. Досліджено, що носії алелю С (GC+CC) є групою високого ризику. Концентрація ВЕФР-А  $\leq 255,72$  пг/мл є предиктором несприятливих подій протягом 12 місяців спостереження. Носії генотипу GC+CC гена ВЕФР-А в поєднанні зі зниженою концентрацією є групою ризику в післяінфарктному періоді відносно досягнення кінцевих точок. Отримано нові дані, які дозволяють оптимізувати антиагрегантну терапію у хворих ГІМеСТ. Встановлено, що хворим, які є носіями генотипу GC+CC, призначення тикагрелору в порівнянні з клопідогрелем в рамках стандартної терапії ефективно покращує перебіг післяінфарктного періоду. Практична значимість результатів полягає в тому, що для підвищення точності прогнозування та попередження несприятливих подій у пацієнтів з ГІМеСТ доцільно використовувати розроблену модель з визначенням рівня ВЕФР-А, Хс ЛПНЩ та наявності ускладнень в гострий період захворювання. Для визначання найбільш уразливих пацієнтів з ГІМеСТ рекомендовано визначати генотип поліморфного локусу G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А. Групу дуже високого ризику становлять носії С алелю (GC+CC). Хворим на з генотипом GC+CC гена ВЕФР-А при проведенні подвійної антитромбоцитарної терапії доцільно віддавати перевагу призначенню тикагрелору 90 мг 2 рази на добу, при генотипі GG призначення тикагрелору чи клопідогрелю є однаково ефективним, що має важливе соціально-економічне значення.

2. 135 patients with STEMI, 109 (80.7%) men and 26 (19.3%) women, mean age (59.21±8.92) years were examined. The control group consisted of 30 healthy individuals. The level of VEGF-A in the main group - 247.94 [107,22-486,50] pg/ml, in the control - 80,76 [56,20-149,51] pg/ml, ( $p=0,011$ ). 2 groups were created: GG-genotype (n=70) and GC+CC-genotype (n=65). The level of VEGF-A was significantly higher GG carriers -314.01 [159,94-627,66] pg/ml compared with GC+CC 221,28 [77,58-440,82] pg/ml, ( $p=0,045$ ). In the GC+CC genotype was a significantly higher incidence of the combined endpoint ( $p=0,020$ ), also there was an increase in EDV LV ( $p=0,044$ ), ESV LV

( $p=0.039$ ) compared with GG carriers. A logistic analysis showed that the level of VEGF-A ( $\eta=0.0015896$ ,  $p=0.02$ ), the genotype GC+CC ( $\eta=1.72$ ,  $p=0.011$ ), the level of troponin I ( $\eta=-0.013$ ,  $p=0.023$ ) and complicated course of the acute period of MI ( $\eta=2.23$ ,  $p=0.001$ ) were predictors of adverse course during 12 months follow-up ( $p<0.0001$ ). The threshold level of VEGF-A $\leq 255.72$  pg/ml was established (AUC-0.630; 95% confidence interval 0.534-0.719;  $p=0.0472$ ). The concentration of the biomarker below this level with a sensitivity of 72% and a specificity of 58% predicts an adverse course within 12 months. A multivariate logistic analysis of the influence of endpoint factors was found that the unfavorable course of the disease depends on the level of VEGF-A ( $\eta=-0.0016$ ;  $p=0.035$ ), LDL-C ( $\eta=-1.62064$ ;  $p=0.034$ ) and the complications in the acute period of the disease ( $\eta=1.89998$ ;  $p=0.023$ ). A model for predicting the development of adverse events after STEMI for 12 months has been developed. The sufficient efficiency of this model is evidenced by the shape of the ROC-curve and the AUC-0.75 ( $p=0.0001$ ), with the sensitivity 80% and the specificity 67.8%. Patients in each subgroup received 2 variants of dual antiplatelet therapy: acetylsalicylic acid 100 mg once daily and clopidogrel 75 mg once daily or ticagrelor 90 mg twice daily. Carriers of the C allele (GC+CC) receiving clopidogrel had a significantly lower concentration of VEGF-A 115.02 [63,84-422,72] ng/ml than patients receiving ticagrelor 241,36 [156,84 -440.82] ng/ml ( $p=0.044$ ). Patients with GG genotype taking ticagrelor had a significant reduction in NT-proBNP and better exercise tolerance ( $p=0.059$ ). The GG genotype under ticagrelor, the number of adverse events was 4 (10.8%), and in those who received clopidogrel - 5 (15.2%), with no significant differences ( $p=0.588$ ). In carriers of the C allele (GC+CC) who received ticagrelor 6 (15.4%) endpoints were recorded, of which 4 cases (10.5%) - rehospitalizations and 2 deaths (5.26%). In the subgroup of patients receiving clopidogrel, the number of adverse events was 14 (51.8%) ( $p=0.005$ ): 9 (33.3%) hospitalizations for heart failure, 1 (3.7%) recurrent MI and 4 (7%) deaths from all causes. Multivariate regression logistic analysis showed that the genotype GC+CC gene VEGF-A ( $p=0.0465$ ), reduced LV ejection fraction ( $<50,60\%$ ) ( $p=0.0096$ ) and the clopidogrel treatment ( $p=0.044$ ) in patients are predictors of adverse disease. The scientific novelty of the dissertation is that the prevalence of the G634C polymorphism of the VEGF-A gene in patients with STEMI has been studied, the association between the VEGF-A levels and carriers of polymorphic genotypes has been established. It is shown that patients with the GG genotype have a significantly higher concentration of the biomarker in the acute period of the disease compared with GC+CC. It was studied that carriers of the C allele (GC+CC) are a high-risk group and have significantly higher endpoints during the year of observation. Scientific data on the prognostic role of VEGF-A for the postinfarction period have been expanded. The concentration of VEGF-A $\leq 255,72$  pg/ml is a predictor of adverse events during 12 months of follow-up. The GC+CC genotype of the VEGF-A gene in combination with a reduced concentration are a risk group for reaching endpoints. In patients of GC+CC genotype, the appointment of ticagrelor as an alternative to clopidogrel effectively improves the course of the post-infarction period. The practical significance of the obtained results is that it is advisable to use the suggested model with determination of VEGF-A levels, LDL-C and the complications in the acute period to improve the accuracy of prediction and prevention of adverse events in patients with STEMI. To identify the high-risk patients with STEMI it is recommended to determine the genotype of the G634C polymorphic of the VEGF-A gene. Very high risk groups are carriers of the C allele (GC+CC). When performing dual antiplatelet therapy, it is advisable to prefer ticagrelor 90 mg twice daily to reduce the incidence of cardiovascular complications after STEMI in patients with the GC+CC genotype whereas for the GG genotype the administration of ticagrelor or clopidogrel is equally effective, and this is of high socio-economic importance.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:**

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:**

**Підсумки дослідження:**

**Публікації:**

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:**

**Зв'язок з науковими темами:**

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Копиця Микола Павлович

2. Kopytsya Nikolay

**Кваліфікація:** д. мед. н., 14.01.11

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Кравчун Павло Григорович

2. Kravchun Pavlo Hryhorovych

**Кваліфікація:** д.мед.н., 14.01.11

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Катеренчук Іван Петрович
2. Katerenchuk Ivan Petrovych

**Кваліфікація:** д.мед.н., 14.01.02**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:****Код за ЄДРПОУ:****Місцезнаходження:****Форма власності:****Сфера управління:****Ідентифікатор ROR:** Не застосовується**Рецензенти****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Ісаєва Ганна Сергіївна
2. Isayeva Ganna Serhiivna.

**Кваліфікація:** д. мед. н., 14.01.11**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:****Код за ЄДРПОУ:****Місцезнаходження:****Форма власності:****Сфера управління:****Ідентифікатор ROR:** Не застосовується**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Коваль Сергій Миколайович
2. Koval Serhii Mykolaiovych

**Кваліфікація:** д. мед. н., 14.01.11**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:****Код за ЄДРПОУ:****Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## **VIII. Заключні відомості**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Рудик Юрій Степанович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
головуючого на засіданні**

Рудик Юрій Степанович

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

**Реєстратор**

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є  
відповідальним за реєстрацію наукової  
діяльності**



Юрченко Т.А.